

学校编码: 10384

分类号_____ 密级_____

学 号: 20520071150994

UDC_____

厦 门 大 学

硕 士 学 位 论 文

基于核受体靶点海洋药物的筛选及 Exfoliazone 通过 Nur77
凋亡途径诱导 HepG2 细胞凋亡

Screening of Marine Drugs Targeting the Nuclear Receptor
with Identification of Exfoliazone in Inducing Apoptosis of
HepG2 Cells through Nur77 Apoptotic Pathway

韦 杨 烨

指导教师姓名: 曾 锦 章 教授

张 晓 坤 教授

专 业 名 称: 化 学 生 物 学

论文提交日期: 2010 年 月 日

论文答辩时间: 2010 年 月 日

学位授予日期: 2010 年 月 日

答辩委员会主席: 教授

评 阅 人: 教授

2010 年 06

厦门大学学位论文原创性声明

兹呈交的学位论文，是本人在导师指导下独立完成的研究成果。本人在论文写作中参考的其他个人或集体的研究成果，均在文中以明确方式标明。本人依法享有和承担由此论文而产生的权利和责任。

声明人（签名）：

年 月 日

厦门大学学位论文著作权使用声明

本人完全了解厦门大学有关保留、使用学位论文的规定。厦门大学有权保留并向国家主管部门或其指定机构送交论文的纸质版和电子版，有权将学位论文用于非赢利目的的少量复制并允许论文进入学校图书馆被查阅，有权将学位论文的内容编入有关数据库进行检索，有权将学位论文的标题和摘要汇编出版。保密的学位论文在解密后适用本规定。

本学位论文属于

1、保密（ ），在 年解密后适用本授权书。

2、不保密（ ）

（请在以上相应括号内打“√”）

作者签名： 日期： 年 月 日

导师签名： 日期： 年 月

目录

摘 要	1
Abstract	2
第一章 前言	3
一 抗肿瘤海洋药物研究进展	3
1 抗肿瘤海洋药物种类	3
2 抗肿瘤海洋药物开发现状	3
3 细胞凋亡与海洋抗肿瘤药物开发	5
二 核受体	9
1 核受体简介	9
2 核受体与药物开发	10
三 孤儿受体 Nur77	11
1 孤儿受体 Nur77 的发现	11
2 孤儿受体 Nur77 的结构	12
3 孤儿受体 Nur77 的生物学功能	12
4 孤儿受体 Nur77 促凋亡机制	13
四 本文研究的目的是科学意义	15
第二章 材料与方法	16
1 材料	16
2 实验方法	18
第三章 结果与分析	24
1 基于核受体 Nur77 靶点的药物筛选	24
1.1 筛选诱导 Nur77 表达的药物	24
1.2 筛选具有凋亡功能的药物	24
1.3 筛选诱导 Nur77 出核的药物	25
2 Exfoliazone 通过 Nur77 凋亡通路诱导 HepG2 细胞凋亡	25
2.1 Exfoliazone 诱导 HepG2 细胞 Nur77 的表达	25
2.2 Exfoliazone 诱导 HepG2 细胞 Nur77 的出核转运	27
2.3 Exfoliazone 的生物学功能	29
2.4 Exfoliazone 诱导 HepG2 细胞凋亡的作用机制	31
第四章 讨论	35
结 论	41

参考文献.....	42
硕士期间发表论文.....	42
致 谢.....	50

厦门大学博士论文摘要库

Contents

Abstract in Chinese	1
Abstract in English	2
Chapter 1 Introduction	3
Section 1 New developments of anticancer marine drugs	3
1 Classification of anticancer marine drugs	3
2 New developments of anticancer marine drugs	3
3 Apoptosis and anticancer marine drugs	5
Section 2 Nuclear receptors	9
1 Introduction to nuclear receptor	9
2 Nuclear receptors and drug exploitation	10
Section 3 Orphan nuclear receptor Nur77	11
1 The discovery of Nur77	11
2 The structure of Nur77	12
3 The biological function of Nur77	12
4 The apoptotic mechanism of Nur77	13
Section 4 Aims and significance	15
Chapter 2 Materials and Methods	16
1 Materials	16
2 Methods	18
Chapter 3 Results and analysis	24
1 Screening of marine drugs targeting Nur77	24
1.1 Screening drugs inducing Nur77 expression.....	24
1.2 Screening drugs inducing apoptosis	24
1.3 Screening drugs inducing Nur77 nuclear export	25
2 Exfoliazone induces apoptosis of HepG2 through Nur77 apoptotic pathway	25
2.1 Exfoliazone induces Nur77 expression in HepG2.....	25
2.2 Exfoliazone induces Nur77 nuclear export in HepG2	27
2.3 The biological function of Exfoliazone	29
2.4 The mechanism of Exfoliazone-induced apoptosis.....	31
Chapter 4 Discussion	35

Conclusion	41
References	42
Publications	42
Acknowledgements	50

厦门大学博士论文摘要库

摘 要

核受体是目前全球药物开发的重要靶点，孤儿受体Nur77是核受体超家族的重要成员，具有多种生物学功能，与细胞凋亡的发生有重要关系，是药物开发的关键靶点。海洋是一个巨大的天然产物宝库，海洋天然活性成分的发现是海洋药物研发的基础。本研究以核受体Nur77为靶点，通过RT-PCR法，从1000多种海洋天然化合物中筛选出一批能够诱导肿瘤细胞Nur77 mRNA表达的化合物，之后通过研究化合物对HepG2细胞PARP蛋白的切割作用以及细胞免疫染色方法观察化合物是否诱导HepG2细胞Nur77出核，从而筛选出一种生物碱——Exfoliazone，并对其抗肿瘤作用及机制进行探讨。

我们的研究结果表明，Exfoliazone可提高HepG2细胞Nur77 mRNA的水平，诱导Nur77蛋白的表达，并且诱导Nur77发生出核转运。这种作用与其抑制癌细胞生长和诱导癌细胞凋亡呈正相关，Exfoliazone能显著抑制HepG2细胞体外生长，诱导PARP切割，Annexin V/ PI双染检测进一步证明Exfoliazone对HepG2细胞的凋亡效应。

在转染外源GFP-Nur77的HepG2细胞中，Exfoliazone诱导的凋亡效应显著增强；与MEF细胞相比，Exfoliazone诱导MEF Nur77^{-/-}细胞的凋亡效应显著下降，说明Nur77是Exfoliazone凋亡效应的作用靶点。另外，HepG2细胞质中Nur77的积累伴随细胞的凋亡，而LMB通过阻断HepG2细胞Nur77的出核转运，抑制细胞凋亡，说明Exfoliazone的凋亡效应与其诱导Nur77出核有关。

Exfoliazone作为一种靶向Nur77凋亡途径的调节因子，将有希望发展成为一种非常有效的肝癌治疗药物。

关键词：海洋药物；Exfoliazone；肝癌；细胞凋亡；Nur77

Abstract

Nuclear receptors represent one of the most important drug targets. Nur77, an important member of the nuclear receptor superfamily, is such an ideal target for drug discovery due to its involvement in the mediation of the apoptotic effect of various apoptosis-inducing agents. In this study, we screened more than 1000 compounds of marine drugs that may target nuclear receptor Nur77 apoptotic pathway. Fortunately, we successfully identified several compounds that could induce Nur77 expression and apoptosis, among which we investigated the detail mechanism information for the marin Exfoliazone in inducing PARP cleavage and Nur77 nuclear export in HepG2 cells.

Our result showed that Exfoliazone could strongly increase the levels of Nur77 protein through their transcriptional regulation, which was comparable to its growth inhibitory and apoptotic effect (PARP cleavage and AnnexinV staining) in HepG2 cells. Such effect of Exfoliazone was reproducible in MEF cells but impaired in Nur77 knockout MEF Nu77^{-/-} cells, suggesting Nur77 induction mediates the anti-cancer effect of Exfoliazone. We further showed that Exfoliazone could strongly induce Nur77 nuclear export which was closely correlated to its apoptotic effect. Inhibition of Nur77 nuclear export by LMB was accompanied by reduced apoptotic action of Exfoliazone. Thus, the cytoplasmic localization of Nur77 plays a critical role in mediating the apoptotic effect of Exfoliazone.

Exfoliazone acts as a new modulator of the Nur77 apoptotic pathway and it may have therapeutic potential on liver cancer.

Key words: Marine Drug; Exfoliazone; Liver cancer; Apoptosis; Nur77

第一章 前言

一 抗肿瘤海洋药物研究进展

海洋是潜在的巨大药物宝库，海洋中生物物种远远比陆地的丰富。海洋生物由于其生存在高盐、高压、缺氧、低温、低营养、无光照以及局部高温等特殊生态环境中，生存环境明显有别于陆地生物，在其生长和代谢过程中，产生并积累了大量具有特殊化学结构并具有特殊生理活性和功能的物质。近 30 年来，科学家已从海洋植物、无脊椎动物等不同海洋生物中发现近万种海洋天然产物，其中结构新颖、具有显著生物活性和重要应用前景的化合物有数百种。因而，海洋天然活性成分的研究具有重大战略意义，是海洋药物开发的基础和源泉。应用现代化学研究方法，并与多种生物技术密切结合，已成为当今海洋药物研究发展的主流，并且是今后数十年海洋药物研究的主要趋势^[1]。

1 抗肿瘤海洋药物种类

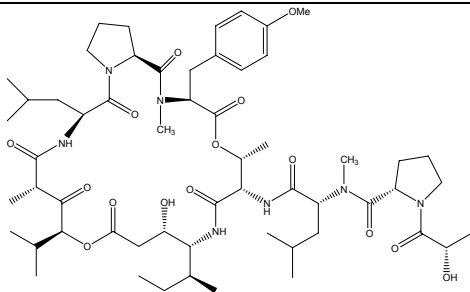
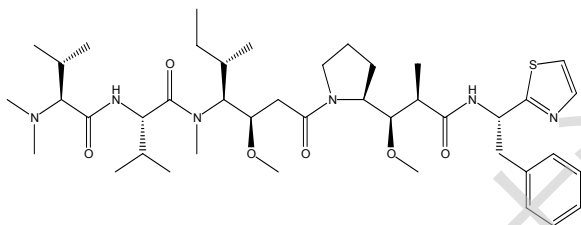
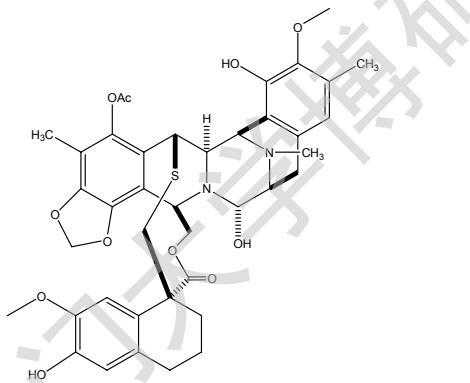
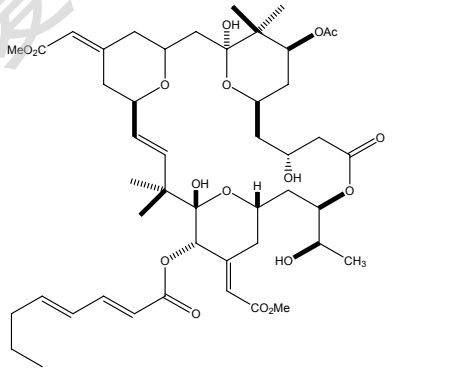
抗肿瘤药物研究在海洋药物研究中一直占主导地位，具抗肿瘤活性的海洋药物主要有以下几种：（1）肽类：包括肽类毒素、海藻凝集素、海藻蛋白等；（2）脂类：如甾醇、单半乳糖苷二酰基甘油酯（HGDG）和硫代-6-脱氧葡萄糖苷二酰基甘油酯（SQDG）等；（3）糖类：如壳寡糖、海力特、羊栖菜多糖等；（4）萜类和甾体类：如海星皂苷；（5）苷类：如刺参苷、海参苷；（6）糖蛋白；（7）生物碱等^[2]。美国每年有约1500个海洋化合物被分离出来，其中，约1%具有抗肿瘤活性。目前至少已有10个海洋抗肿瘤药物进入临床或临床前研究阶段。

2 抗肿瘤海洋药物开发现状

海洋生物的数量庞大，迄今所研究的海洋生物的数量不到其总数的1%，仍有大量海洋生物有待进行系统的化学成分研究和生物活性筛选。现已发现海洋生物提取物中至少10%具有抗肿瘤活性，目前正在NCI 进行临床疗效评价的海洋抗肿瘤药物至少有4个：Didemnin B^[3]、Dolastatin 10^[4]、Ecteinascidin 743^[5]、bryostatin 1^[6]等（表1）。此外还有一些很有前景的海洋药物候选物正在进行临床

前研究。扩大海洋生物活性的筛选，继续寻找高效的抗癌化合物，直接用于临床或作为先导物进行结构改造，开发新的高效低毒的抗癌成分，将成为海洋抗癌药物研究的发展趋势。

表1 四个进入临床阶段的海洋抗肿瘤化合物

	<p>名称: Didemnin B</p> <p>来源: 海鞘 <i>Trididemnum solidum</i></p> <p>药理活性: 广谱抗肿瘤</p> <p>机理: 抑制通往肿瘤的血管</p> <p>应用: II 期临床</p>
	<p>名称: Dolastatin 10</p> <p>来源: 海兔 <i>Dolabella auricularia</i></p> <p>药理活性: 抗胰腺癌、前列腺癌、肺癌、皮肤癌、结肠癌、肝癌、乳腺癌 (应用: II 期临床)</p> <p>机理: 抑制肿瘤细胞的微管聚合及有丝分裂</p>
	<p>名称: Ecteinascidin 743</p> <p>来源: 海鞘 <i>Ecteinascidia turbinata</i></p> <p>药理活性: 治疗肺癌和皮肤癌</p> <p>机理: 破坏肿瘤细胞 DNA 结构</p> <p>应用: 全合成成功，组织培养亦获得成功并已进入 II 期临床研究</p>
	<p>名称: bryostatin 1</p> <p>来源: 苔藓虫 <i>Bugula neritina</i></p> <p>药理活性: 抗白血病、乳腺癌、皮肤癌、肺癌、结肠癌、宫颈癌、卵巢癌及淋巴瘤</p> <p>机理: 刺激产生血红细胞的骨髓</p> <p>应用: II 期临床</p>

我国自上世纪 90 年代以后, 海洋天然产物的研究取得迅猛发展, 包括我对中国海洋中的海绵、珊瑚、棘皮类动物、草苔虫、海藻及海洋微生物等进行广泛的研究。但与海洋巨大的药库相比, 目前海洋药物的研究开发仍有巨大的空间, 抓紧这一领域的研究对我国抢占海洋药物资源具有举足轻重的地位。

众所周知, 海洋生物开发难度很大, 制约海洋药物研究开发的难点是与海洋生物特殊的生存环境密切相关的, 在实际过程中需要解决的重大问题主要有以下几点: (1) 药物资源有限, 不能大面积定点、重复捕捞; (2) 海洋活性天然产物相对含量极微, 分离纯化难度很大; (3) 海洋天然产物往往不稳定, 在光照、低压和有氧的条件下易降解或氧化; (4) 活性化合物大都结构庞大复杂, 手性中心繁多, 难于进行全合成; (5) 大多毒素类化合物毒性强, 有效剂量和致死剂量相近而难以控制, 临床副反应多等等。因此, 建立针对于海洋药物开发特殊需求的快速、稳定的提取分离体系、结构测定方法以及应用新的靶点筛选技术发现微量生物活性成分是当前科学家面临的巨大挑战。

3 细胞凋亡与海洋抗肿瘤药物开发

3.1 细胞凋亡

细胞凋亡 (apoptosis), 又叫程序性细胞死亡 (programmed cell death, PCD)。指的是细胞在发育和形态建成中, 出现的一种不同于细胞坏死的正常生理死亡过程^[7]。凋亡程序有一些特殊形态学特征, 包括质膜的改变, 如细胞膜不对称性和细胞附着消失, 胞浆和细胞核固缩, 核内DNA裂解。到了晚期, 凋亡细胞断裂成“凋亡小体”, 并很快被巨噬细胞清除, 而不会引起周围细胞的炎症损伤。其生化特征是: 细胞内DNA被内源性核酸内切酶在核小体单位间降解, 产生若干长度为180-200个碱基对整数倍的寡核苷酸片段, 即核小体重复单位的大小。最终被巨噬细胞识别吞噬或自然脱落离开生物体。细胞凋亡功能的抑制将导致肿瘤的发生, 恢复肿瘤细胞的凋亡调控机制可有效抑制肿瘤的生长。目前大多数抗肿瘤药物都可诱导肿瘤细胞凋亡, 并且其效能与肿瘤细胞在药物诱导下发生细胞凋亡的内在活性有关。因此, 利用细胞凋亡原理寻找新的抗肿瘤药物是肿瘤治疗研究的一个重要方向^[8]。

3.2 细胞凋亡的一些调控因素

细胞凋亡是一个复杂的过程，是机体生长、分化、发育和病理过程中由基因编码调控的细胞主动自杀过程，机体通过凋亡将那些衰老、畸变和能导致疾病的细胞清除。许多基因调控着这一过程，这些基因分为促癌基因和抑癌基因。例如 p53, c-myc, Rb 和 Bcl-2 家族等。此外一些蛋白酶和激酶等在细胞凋亡的调控中起重要作用。

3.2.1 Caspase 酶

Caspase 是一类位点特异性蛋白水解酶，也叫半胱氨酸天门冬氨酸蛋白酶，在细胞凋亡的信号转导中起着重要作用，处于信号转导通路的中心位置。目前已发现 10 余种 Caspase 蛋白酶，这类蛋白主要在以下几个方面发挥作用：（1）切断核内板，引起核内板裂解、染色体凝集；（2）破坏 ICAD (inhibitor of CAD)，活化 CAD (Caspase-activated deoxyribonuclease)，使核内 DNA 片段化；（3）切断一些参与细胞骨架调节和细胞粘附的蛋白，使得凋亡细胞容易分散，利于被吞噬和消化^[9,10]。

Caspase 主要受其激活因子和抑制因子的调节。一个凋亡信号往往能引发辅因子、Caspase 起始因子及抑制因子三条途径的调控：（1）在辅因子激活过程中，Bax 促进细胞色素 c 的释放，而 Bcl-2 则阻止细胞色素 c 的释放^[11]。Bcl-2 通过与 APaf-1 的相互作用，阻止细胞色素 c 对 Caspase 的激活，延迟细胞凋亡。但当 Bcl-2 与 Bax 形成异二聚体时，则又启动死亡周期^[12]；（2）调控 Caspase 起始因子与辅因子的相互作用也能实现对细胞凋亡的调节。例如 FLIPs (FADD like ICE inhibitory proteins) 与 Caspase-8 酶原的序列类似，但缺乏关键的催化残基。FLIPs 与 Caspase-8 酶原竞争辅因子 FADD，抑制起始因子 Caspase-8 的激活，从而阻止下游 Caspase 的活化^[13]；（3）细胞凋亡抑制因子 (inhibitors of apoptosis, IAPs) 家族则是通过抑制 Caspase 效应分子的活性来阻止凋亡的^[14]。

3.2.2 Bcl-2 家族

Bcl-2 被认为是细胞凋亡蛋白家族中最重要的调控蛋白，与 Bax, Bad, Bak 等共同组成 Bcl-2 蛋白家族。Bcl-2 家族在控制凋亡信号引起的细胞反应中起重要作用。Bcl-2 在很多细胞中可以阻断凋亡，引发肿瘤，因而一般被认为是一种原癌基因。Bcl-XL、Mcl-1 和 A1 是凋亡的抑制剂，但另一些成员，如 Bad、Bak、

Bax 和Bcl-XS, 可以引起细胞凋亡。

在对Bcl-2家族蛋白的研究中发现, Bax在细胞凋亡中发挥着非常重要的作用, 在生理状况下, Bax以单体的形式存在于细胞质中, 但当细胞受到凋亡信号刺激后, Bax转位到线粒体膜并暴露其BH3结构域后, 形成低聚物, 在线粒体上形成孔道介导细胞色素c的释放。有研究表明, 细胞凋亡的发生取决于促凋亡成员和抑凋亡成员的相对比例, Bcl-2家族成员的构成比例形成了细胞凋亡的“分子开关”。Bax和Bcl-2通过形成同源或异源二聚体来调节细胞凋亡。当Bax形成同源二聚体时诱导细胞凋亡; Bax与Bcl-2形成异源二聚体时抑制细胞凋亡。Bcl-2与Bax蛋白量的比例决定异二聚体(Bcl-2/ Bax)与同二聚体(Bax/ Bax)的比值, 这对决定细胞凋亡的易感性起关键作用。

Bcl-2家族成员主要定位在核膜的胞质面、内质网及线粒体外膜上, 与膜的结合对于其发挥功能是极其重要的。已知Bcl-2不像其它典型的癌蛋白那样破坏细胞正常的增殖调控机制, 而是通过阻止凋亡促进细胞存活。线粒体膜上的Bcl-2至少在三个水平上发挥功能来抑制凋亡^[15]: (1) 线粒体膜上的Bcl-2能改变线粒体巯基的氧化还原状态来控制其膜电位从而调控细胞凋亡。在细胞凋亡中, 线粒体的巯基可能组成了胞内氧化还原电位的传感器, Bcl-2可能是通过抑制谷胱甘肽(GSH)的外泄, 降低胞内的氧化还原电位, 来抑制细胞凋亡的; (2) Bcl-2能调节线粒体膜对一些凋亡蛋白前体的通透性。Bcl-2蛋白可能是线粒体PT孔道的组成成分, 它在较高的pH条件下形成离子通道, 而Bax则能在较为广泛的pH范围内形成孔道。Bax能允许一些离子和小分子如细胞色素c等穿过线粒体膜, 进入细胞质, 从而引起细胞凋亡, 而Bcl-2的作用正好相反, 它能封闭Bax形成孔道的活性, 使一些小分子不能自由通透, 从而保护细胞; (3) Bcl-2能将凋亡蛋白前体Apaf-1等定位至线粒体膜上, 使其不能发挥凋亡作用。

3.2.3 p53蛋白

肿瘤抑制蛋白p53在维持蛋白组的完整性中起重要作用。p53作为一个转录因子对DNA损伤做出反应, 并诱导下游蛋白如p21, Mdm2和Bax的表达, 这些下游蛋白可以调节细胞周期和凋亡。正常的p53蛋白在细胞里的功能有多种, 目前研究最多的有两种, 一种是抑制细胞分裂, 让其停留在细胞周期的G1期, 另一种是

促使细胞凋亡，此两种功能与p53转录的能力均有一定程度的联系。

P53在细胞凋亡的调控中起着重要的作用。p53可通过Bax/ Bcl-2和Fas/ Apol等蛋白调节细胞凋亡的进程。最近发现胞浆内p53的积聚可直接激活Bax，改变线粒体膜的通透性，促进细胞色素c释放，诱导细胞凋亡，p53的功能类似于Bcl-2家族的BH3亚系中的Bid等，可直接作用于Bcl-xL促使Bax的释放和激活^[16,17]。P53还可通过死亡信号受体蛋白（如TNFR和Fas）途径诱导凋亡。

3.2.4 MAPKs家族

有丝分裂原激活蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase, MAPK）是信号从细胞表面转导至细胞核内部的重要传递者。该通路参与细胞的生长、发育、分裂及细胞间的功能同步等多种生理过程。研究较多的三条主要通路是：细胞外信号调节激酶（ERK）通路、c-Jun 氮末端激酶（JNK）通路和p38激酶（p38）通路。每条信号通路包括三种激酶：MAPK、MAPKK和MAPKKK，组成级联反应^[18]。ERK、JNK和p38三种激酶在细胞中执行不同的生理功能。ERK可以通过抑制凋亡促进细胞存活，参与细胞的增殖、分化以及多种代谢功能，但最近发现，ERK的作用非常复杂，有时起到相反的作用^[19]。而JNK和p38与T细胞分化、细胞因子产生、凋亡和细胞周期停止有关，通常促进细胞凋亡^[20]。

一些研究结果表明，以磷酸化为基础的MAPK信号通路参与调控了Fas介导的凋亡。ERK的激活在许多细胞的信号转导途径中具有保护细胞的作用，在一些肿瘤细胞系中，MEK抑制剂PD98059可以抑制ERK的活性进而抑制肿瘤生长，抑制MEK/ ERK的活力可以放大紫杉醇诱导细胞凋亡的作用^[21]。值得注意的是，ERK的激活同时具有介导细胞凋亡的作用，如顺铂诱导HeLa细胞的凋亡经历了ERK的激活^[22]。炭疽病菌致死因子通过抑制p38的活性而使巨噬细胞凋亡^[23]。通常几种信号通路之间的相互作用，决定着细胞是否发生凋亡。ERK、JNK 和p38分别有各自的特异性底物，底物活化后进入核内与不同的启动子结合，启动基因表达，调控细胞的生存或死亡。

3.3 细胞凋亡与抗肿瘤海洋药物的开发

海洋药物有着极其广泛的资源，然而尽管已筛选出很多具有抗肿瘤活性的海洋药物，但进入 I、II 期临床研究的较少，仅有dolastatins, bryo-statins, didemnins

等几种。海洋药物作用机制不明制约着海洋药物的开发。目前,抗肿瘤药物正从传统的细胞毒性药物,向针对机制的多环节作用的新型抗肿瘤药物发展。人类恶性肿瘤的发生、发展及预后与细胞凋亡相关基因的改变密切相关。由于肿瘤细胞凋亡的抑制是肿瘤发生的一个重要原因,因此诱导肿瘤细胞凋亡是肿瘤治疗的重要策略。海洋药物,如土贝母皂苷能够诱导CNE-2Z细胞凋亡,此凋亡过程与Bcl-2、Bax 和Caspase-3基因相关。羊栖菜多糖^[24]诱导肿瘤细胞凋亡是通过升高肿瘤细胞内钙离子的浓度达到的,且升高时的钙离子来源于细胞内钙库释放。说明海洋药物可以通过不同的靶点和作用机制,诱导肿瘤细胞凋亡,从而发挥其抗肿瘤的生物学功能。因此,阐明海洋药物诱导肿瘤细胞凋亡的作用途径,寻找海洋药物的新型作用靶点将是海洋药物开发的一个方向。

二 核受体

1 核受体简介

核受体是一种脂溶性配体依赖型转录因子,通过调控靶基因的转录过程,在个体发育中参与多种生理功能的调节,如形态发育、细胞增殖分化、机体稳态维持及高级神经功能控制等。这些核受体与未定配体的核内孤儿受体(orphan receptor)组成结构类似的一个受体家族。现已明确核受体可根据配体分子浓度来调节靶基因的转录,在代谢调节、稳态维持及决定细胞命运等重要生命现象中发挥作用,其信号通路的异常可以导致增殖,再生及代谢方面的疾病如癌症、不育、肥胖及糖尿病等^[25]。由于核受体与人体的很多疾病都有关联,因此核受体已成为药物开发的重要靶点。

典型的核受体一般包括A、B、C、D、E、F 等6个区域,如图1所示。其中A/B区包含一配体非依赖性的转录激活域AF-1;C为高度保守的DNA结合结构域(DBD),含两个锌指模体;D是可变的铰链区;E区为配体结合区(LBD),介导配体结合和二聚化过程,还包括一配体依赖性转录激活域AF-2^[26,27];一些核受体在C端还含有一段多变的F区,目前还没有发现F区的特定功能。针对不同的刺激信号,核受体与不同辅调节因子的相互作用赋予它功能的多样性。

Degree papers are in the "[Xiamen University Electronic Theses and Dissertations Database](#)". Full texts are available in the following ways:

1. If your library is a CALIS member libraries, please log on <http://etd.calis.edu.cn/> and submit requests online, or consult the interlibrary loan department in your library.
2. For users of non-CALIS member libraries, please mail to etd@xmu.edu.cn for delivery details.

厦门大学博硕士论文摘要库